

# EUROPEAN PATENT OFFICE

## Patent Abstracts of Japan

PUBLICATION NUMBER : 52091893  
PUBLICATION DATE : 02-08-77

APPLICATION DATE : 23-01-76  
APPLICATION NUMBER : 51006921

APPLICANT : SUMITOMO CHEM CO LTD;

INVENTOR : KATSUBE SUMIMOTO;

INT.CL. : C07D471/04 // (C07D471/04, C07D209/00, C07D221/00)

TITLE : PREPARATION OF INDROQUINOLINE DERIVATIVES

ABSTRACT : PURPOSE: Indroquinoline derivatives, having an antitumor action, etc., are prepared by the direct condensation cyclization of 2-aldimino-indole derivatives.

COPYRIGHT: (C)1977,JPO&Japio

⑨日本国特許庁  
公開特許公報

⑩特許出願公開  
昭52-91893

⑪Int. Cl<sup>2</sup>. 識別記号  
C 07 D 471/04 //  
(C 07 D 471/04  
C 07 D 209/00  
C 07 D 221/00 )

⑫日本分類 厅内整理番号  
16 E 632 6736-44

⑬公開 昭和52年(1977)8月2日  
発明の数 1  
審査請求 未請求

(全3頁)

⑭インドロキノリン誘導体の製造法

⑮特 願 昭51-6921  
⑯出 願 昭51(1976)1月23日  
⑰発明者 松浦明  
同 宝塚市壳布2丁目14番7号  
赤津光洋  
埼玉県入間郡大井町大字西鶴ヶ  
岡2174番地  
同 砂川洵

豊中市曾根東町2丁目11番8号  
106号  
⑱発明者 石墨紀久夫  
豊中市曾根東町2丁目10番1-  
26号  
同 勝部純基  
豊中市待兼山町10番20号  
⑲出願人 住友化学工業株式会社  
大阪市東区北浜5丁目15番地  
⑳代理人 弁理士 木村勝哉 外1名

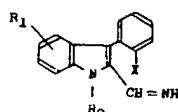
明 著

1. 発明の名称

インドロキノリン誘導体の製造法

2. 特許請求の範囲

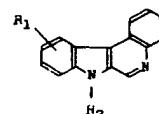
一般式



〔式中、R<sub>1</sub>は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基またはハロゲン基を表わし、R<sub>2</sub>は水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級シクロアルキルアルキル基または-A-Y-R<sub>4</sub>もしくは-A-Y<sup>R<sub>5</sub></sub>R<sub>6</sub>の基であり、ここにAは低級アルキレン基であり、Yは酸素原子または-BO<sub>2</sub>-基であって、ロは0-2の整数を示すものであり、R<sub>4</sub>は低級アルキル基、低級アルケニル基、アリール基もしくはアリール低級アルキル基を示し、R<sub>5</sub>およびR<sub>6</sub>は水素原子または低級アルキル基を示す〕

ものである。一方、Xはハロゲン原子を表わす。〕

で表わされるインドール誘導体を塩基と扱い総合閉環させることを特徴とする一般式

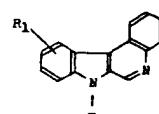


〔式中、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>およびR<sub>3</sub>は前記と同じ意味を有する。〕

で表わされるインドロキノリン誘導体の製造法。

3. 発明の詳細な説明

本発明は一般式〔I〕



〔I〕

〔式中、R<sub>1</sub>は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基またはハロゲン基を表わし、R<sub>2</sub>は水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級シクロアルキルアルキル基または-A-Y-R<sub>4</sub>もしくは-A-Y<sup>R<sub>5</sub></sub>R<sub>6</sub>の基であり、ここにAは低級アルキレン基であり、Yは酸素原子または-BO<sub>2</sub>-基であって、ロは0-2の整数を示すものであり、R<sub>4</sub>は低級アルキル基、低級アルケニル基、アリール基もしくはアリール低級アルキル基を示し、R<sub>5</sub>およびR<sub>6</sub>は水素原子または低級アルキル基を示す〕

る前記一般式 [I] で表わされるインドロキノリン誘導体に関するものである。

以上  $R_1$  および  $R_2$  の説明で用いた「低級アルキル基」とは、炭素原子数 1 ～ 4 個を含む直鎖状または分岐状の炭化水素基で、例えばメチル、エチル、プロピル、ブチル、イソブチル基などを表わす。

「低級アルコキシ基」とは、アルキル基が上記の如きものであるアルキルエーテル基で、例えばメトキシ、エトキシ、イソプロポキシ等を表わす。

「ハロゲン」とは、塩素、臭素、フッ素原子である。

「低級アルケニル基」とは、炭素原子数 3 ～ 5 個を含む直鎖状または分岐状の不飽和炭化水素基で、例えばアリル、ブチニル等を表わす。

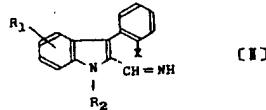
「低級シクロアルキルアルキル基」とは、炭素数 4 個と 5 個の單環式飽和炭化水素基で、例えばシクロプロピルメチルがある。

「低級アルキレン基」とは、炭素数 1 ～ 4 個

ニル基、低級シクロアルキルアルキル基または  $-A-Y-R_4$  もしくは  $-A-N<sub>R_5</sub>R_6$  の基であり、ここで  $A$  は低級アルキレン基であり、 $Y$  は帶東原子または  $-SO_2-$  基であって、 $X$  は 0 ～ 2 の整数を示すものであり、 $R_4$  は低級アルキル基、低級アルケニル基、アリール基もしくはアリール低級アルキル基を示し、 $R_5$ 、 $R_6$  は水素原子または低級アルキル基を示すものである。]

で表わされるインドロキノリン誘導体の新規化して工業的有利な製造法に関するものである。

更に詳しくは、一般式 [II]



[式中、 $R_1$  および  $R_2$  は前記と同じ意味を有し、 $X$  はハロゲン原子を表わす。]

で表わされるイミノ基を有するインドール誘導体を塩基と扱い総合閉環させることを特徴とする

を含む直鎖状または分岐状の炭化水素基で、例えばエチレン、プロピレン、ブチレン、エーテルエチレン等を表わす。

前記一般式 [I] で表わされるインドロキノリン誘導体及びその製造法については既に特開昭 49-69698 号明細書により知られており、該化合物が抗腫瘍作用等を有し、医薬として有用であることが示されている。

ところで、本発明者掛けかねて一般式 [I] で表わされる様なインドール誘導体あるいはその周辺化合物の合成研究に従事して来たが、一般式 [II] で表わされるイミノ化合物を塩基で扱うことにより、総合閉環が起こり一般式 [I] で表わされるインドロキノリン誘導体が得られることを見出だし、本発明方法に到達した。

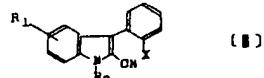
本発明方法によると当該インドロキノリン誘導体 [I] がより直接的に製造できるので、本発明方法は当該インドロキノリン誘導体 [I] の製造法として、工業的により有利な方法と言える。

本発明方法によると、一般式 [II] で表わされ

る化合物を塩基と処理し、総合閉環することにより還元されるが、塩基としてはリチウム、ソジウム、ブチルリチウム、フェニルリチウム、ソジウムアミド、ソジウムエトキサイド、ボタシウム、三級ブチキサイド、水素化ナトリウム等の各種の強塩基が総合反応に際する隸受容体として使用できる。

本反応はエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類、ヘキサン、ベンタン、ベンゼン、トルエン等の炭化水素類あるいはジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキサイド、ヘキサメチレンホスホルアミド等の各種の溶媒の存在下実施することが可能である。反応は適宜加熱または冷却することにより、反応の促進または抑制をはかることができる。

本反応の原料化合物 [II] はインドールの 2 位にアルジミン構造を有するものであるので、対応するカルボニル化合物をアンモニアでイミノ化することも可能であるが、一般式 [II]



[式中、 $R_1$ 、 $R_2$ および $X$ は先と同じ意味を有する。]

で蒸発される化合物のニトリル基を部分還元して目的のアルジミンとすることもまた可能である。

更にまた、これらのイミン類[1]は特に単離することなく、そのまま塩基で処理することによっても目的の縮合閉環反応を達成することができる。

かくして得られるインドロキノリン誘導体[2]は通常の化学的手段で単離、精製することが可能である。また、このものは塩基性物質であるので、所望とあらば各種の酸と酸付加塩を形成することができる。

以下に実施例を記載するが、本発明方法はもとより、これに限定されるものではない。

#### 実施例1

ナトリウム水素化ビス(2-メトキシエトキシ)アルミニウムの70%トルエン溶液0.98gをトルエン10mlを加え、冷却下ノ- $(\beta$

-アリルオキシエチル)-2-シアノ-3-(2-フルオルフェニル)-5-クロルインドール/タのトルエン溶液6mlを滴下し、5時間加熱攪拌後、得られたノ- $(\beta$ -アリルオキシエチル)-2-アルジミノ-3-(2-フルオルフェニル)-5-クロルインドールに水素化ナトリウム0.1gを加え7時間加熱攪拌した。水と20%NaOH水を加え、抽出、水洗、乾燥、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムにて精製し、10-クロル-7-( $\beta$ -アリルオキシエチル)-7日-インドロ[2,3-c]キノリンを得た。融点: 89~91°C 以下同様にして

10-クロル-7-シクロプロピルメチル-7日-インドロ[2,3-c]キノリン  
mp 145.5~147.0°C

10-クロル-7-(2-ジエチルアミノエチル)-7日-インドロ[2,3-c]キノリン  
mp (塩酸塩) 281~282°C(分解)

#### 10-クロル-7-メチル-7日-インドロ[2,3-c]キノリン

赤外吸収スペクトル $\text{cm}^{-1}$ : 1610, 1560, 1475, 1380, 1290, 1220, (フィルム法による) 1120, 1090, 1070, 1030, 950, 903, 862, 850, 812, 795, 663, 635

を製造した。

#### 実施例2

ナトリウム水素化ジエチルアルミニウムの2.5モルトルエン溶液4.92gノ- $(\beta$ -エチルオキエチル)-2-シアノ-3-(2-フルオルフェニル)-5-クロルインドール1gのTHF10ml溶液を加え、2時間攪拌後得られたノ- $(\beta$ -エチルオキエチル)-2-アルジミノ-3-(2-フルオルフェニル)-5-クロルインドールに水素化ナトリウム0.1gを加え2時間攪拌した。

水と20%NaOH水を加え、抽出、水洗、乾燥、溶媒留去した。

残渣をイソプロピルアルコール-イソプロピルエーテルから再結晶し、10-クロル-7-( $\beta$ -エチルオキエチル)-7日-イン

ドロ[2,3-c]キノリンを得た。

融点: 124~125.5°C

実施例3  
水素化ジイソブチルアルミニウム2.05g THFトルエン5mlを加え、冷却下ノ-メチル-2-シアノ-3-(2-フルオルフェニル)-5-クロルインドール0.5gを加え、5時間攪拌後得られたノ-メチル-2-アルジミノ-3-(2-フルオルフェニル)-5-クロルインドールに水素化ナトリウム0.06gを加え、2時間攪拌した。

水と20%NaOH水を加え、抽出、水洗、乾燥、溶媒留去した。

残渣をシリカゲルカラムにて精製し、10-クロル-7-メチル-7日-インドロ[2,3-c]キノリンを得た。

赤外吸収スペクトル $\text{cm}^{-1}$ : 1610, 1560, 1475, 1380, 1290, 1220, (フィルム法による) 1120, 1090, 1070, 1030, 950, 903, 862, 850, 812, 795, 663, 635